

学校编码：10384

分类号_____密级_____

学号：9925002

UDC_____

厦门大学理学硕士论文

**抗艾滋病药物
司它夫定和利托那韦手性中间体的合成**

蒋洪平

指导教师：靳立人 教 授

厦门大学化学系

申请学位：理学硕士

专业名称：有机化学

论文提交日期：2002.7

论文答辩日期：2002.7

学位授予单位：厦门大学

学位授予日期：2002

答辩委员会主席：黄培强 教 授

论文评阅人： 汤 杰 教 授

袁主耀 高级工程师

厦 门 大 学 化 学 系

2002 年 7 月

目 录

摘要

ABSTRACT

第一章	前言	1
第一节	核苷类逆转录酶抑制剂	1
第二节	蛋白酶抑制剂	4
第二章	文献回顾	6
第一节	司它夫定的合成	6
第二节	利托那韦手性中间体的合成	13
第三章	合成路线选择	19
第四章	结 果 和 讨 论	22
第一节	司它夫定的合成研究	22
第二节	利托那韦手性中间体的合成研究	25
第五章	结 论	34
第六章	实验部分	36
参考文献		45
致谢		49

摘 要

司它夫定 (Stavudine) 和利托那韦 (Ritonavir) 是 FDA 正式批准的治疗艾滋病的高效抗逆转录病毒治疗 (HAART) 药物。本论文工作在文献的基础上成功地合成了司它夫定和利托那韦的关键手性中间体,并对它们的合成工艺进行了研究和改进。

司它夫定属于核苷类逆转录酶抑制剂,结构为 2',3'-脱氧脱氢核苷衍生物 - d4T。以 5- 甲基尿苷为起始原料,经甲磺酰化,环化,溴代后得到关键中间体 2' - 溴 - 3'-甲磺酸酯。溴化甲磺酸酯在锌/乙酸还原消除下得到 5'-苯甲酰化的司它夫定,最后去保护得到最终产品司它夫定,总收率 42.5%。

利托那韦属于蛋白酶抑制剂,其结构为带有环状结构的肽化合物,其关键中间体为含 3 个手性碳原子的手性氨基醇。本论文的第二部分工作以 (L) - 苯丙氨酸为起始原料制备目标化合物。酯化苯丙氨酸,再经乙腈碳负离子的亲核反应和与格氏试剂的反应得到中间体烯胺酮。烯胺酮经两步选择性还原得到目标产品,总收率 21.7%。

关键词 司它夫定;脱氧核苷;5 - 甲基尿苷;利托那韦;高效抗逆转录病毒治疗;烯胺酮

Abstract

Stavudine and Ritonavir are effective therapeutic agents for the treatment of AIDS. The present thesis relates to the syntheses of Stavudine and the chiral intermediate of Ritonavir referring to reported synthetic routes and some modification in preparative techniques to be suitable for potential production in industrial scale.

Stavudine is a 2', 3'-dideoxy-2', 3'-didehydro nucleoside analog with reverse transcriptase inhibitive activity. The synthesis of Stavudine comprises the following steps: Mesylation of 5-methyluridine gives trimesylated 5-methyluridine. Mesylated 5-methyluridine reacted with sodium benzoate in acetylamine is converted to 5'-benzoated-2', 2'-anhydro-5'-methyluridine, which is brominated to give 5'-benzoyl-2'-bromo-3'-mesylthymidine. Zinc-induced reductive elimination provides 5'-benzoyl ester of Stavudine. Deprotection of Stavudine ester affords final product in total yield 42.5%.

Ritonavir is a protease inhibitor with a chain-typed structure of peptide compound. The key intermediate of Ritonavir is a chiral amino alcohol with 3 chiral carbons. Preparation of the chiral amino alcohol starts from (L)-phenylalanine. Esterification of phenylalanine followed by nucleophilic substitution with acetonitrile anion and reaction with Grignard reagent provides an enaminone intermediate. Through enantioselective reduction of the enaminone in two steps, the key chiral intermediate of Ritonavir is formed in 21.7% yield.

Keywords: Stavudine; dideoxynucleoside; 5'-methyluridine; Ritonavir; HAART; enaminone

第一章 前言

艾滋病自从上世纪八十年代被发现以来已成为威胁人类健康的最严重的恶性传染病。现有的抗病毒药物治疗 - 通常被称为高效抗逆转录病毒疗法 (HAART) - 已取得了一定成功。

从 HIV 的生活史来看,其胞内步骤大致可分为逆转录、整合与装配等 3 个环节,分别由逆转录酶、整合酶与蛋白酶催化完成。这些细胞是宿主细胞所没有的逆转录病毒酶类,最适合作为药物抑制作用的靶点。逆转录酶抑制剂正是针对这些靶点设计的靶向药物。

到目前为止,美国 FDA 已正式批准 14 种化学合成药物用于抗逆转录病毒治疗,它们分别抑制逆转录酶和蛋白酶的活性,包括 6 种核苷类逆转录酶抑制剂 (NRTI)、3 种非核苷类逆转录酶抑制剂 (NNRTI) 和 5 种蛋白酶抑制剂 (PI)。

司它夫定 (Stavudine) 是 6 种核苷类逆转录酶抑制剂之一,由美国 Bristol Myers-Squibb 公司 1994 年 6 月开发上市。利托那韦 (Ritonavir) 则是一种蛋白酶抑制剂,由美国 Abbott 公司 1996 年 3 月开发上市。

第一节 核苷类逆转录酶抑制剂

核苷类逆转录酶抑制剂 (NRTI) 的结构为 2',3' - 脱氧核苷,例如 d4T (司它夫定的英文缩写, 2',3' - didehydro - 3' - deoxythymidine, **1**), ddI (2',3' - dideoxyinosine, **2**), AZT (3' - azido - 3' - deoxythymidine, **3**),

ddC (2',3' - dideoxycytidine , **4**) 和 AzddU (3' - azido - 2',3' - dideoxyuridine , **5**) 等 (图 1.1)。它们的有效治疗 AIDS 的疗效被人们所认知后极大地促进了对这一类化合物的研究。

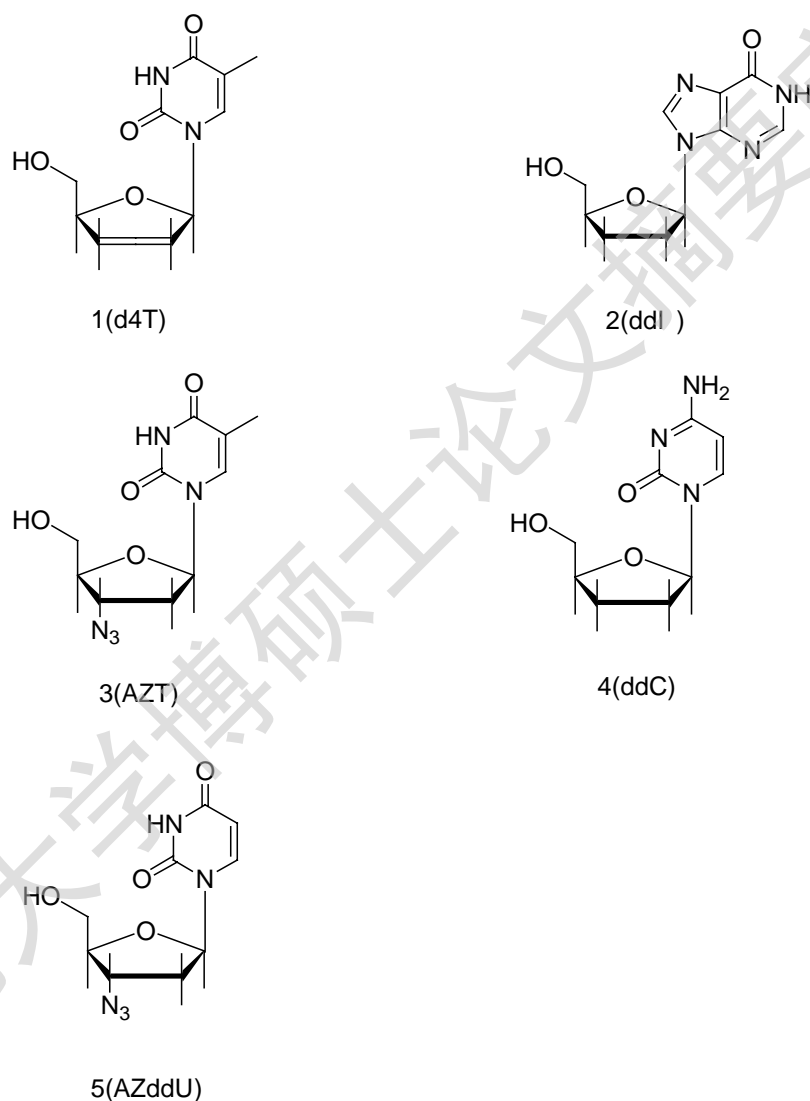


图 1.1

这些药物的确切反应机理还未完全被人们所了解。一般认为，这些 2',3' - 脱氧核苷的 5' - 羟基在细胞酶的作用下被连续三次磷酸化而生成双脱氧核苷酸 **9** (图 1.2 , d4T 磷酸化后可成为脱氧腺苷酸的类似物 , ddC 成为脱氧胞苷酸的类似物 , ddI 则在细胞内转变为双脱氧腺苷酸)。在 HIV

逆转录过程中,这些双脱氧核苷酸作为天然脱氧核苷酸的类似物竞争掺入病毒 DNA 双链,但由于 3' - 羟基的缺失, DNA 双链无法继续延伸,逆转录反应被终止。而且,双脱氧核苷酸 9,甚至链复制过程被终止后的低聚核苷酸,都可以充当 HIV 逆转录酶的竞争性抑制物。有关每一种脱氧核苷的链终止的生物化学过程非常复杂,许多研究小组都在进行这方面的工作¹。

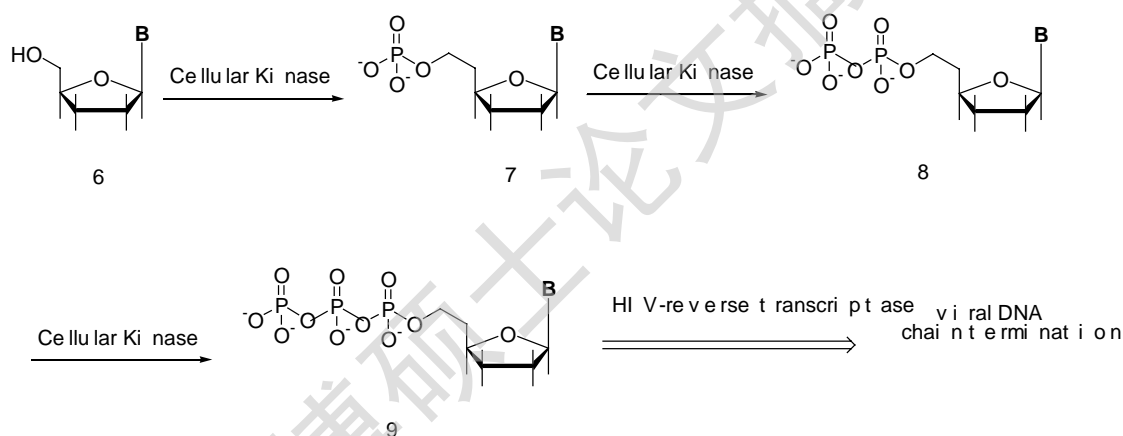


图 1.2

不幸的是,三磷酸化过程中形成的单磷酸化合物 7 和双磷酸化合物 8 对其他细胞酶均有亲和性,最终导致这类药物的副作用。人们希望找到一些脱氧核苷或能够充当细胞酶底物的脱氧核苷类似物,如同三磷酸化合物一样能够与 HIV 逆转录酶作用,不能与宿主细胞酶作用。由于人们对更好的和更大量的 AIDS 治疗试剂的需要,新的 2',3' - 脱氧核苷及其类似物的合成进展很快¹。

第二节 蛋白酶抑制剂

蛋白酶抑制剂 (PI) 包括利托那韦 (Ritonavir, **10**), 沙奎那韦 (Saquinavir, **11**), 印地那韦 (Indinavir, **12**) 等 5 种 (图 1.3)。

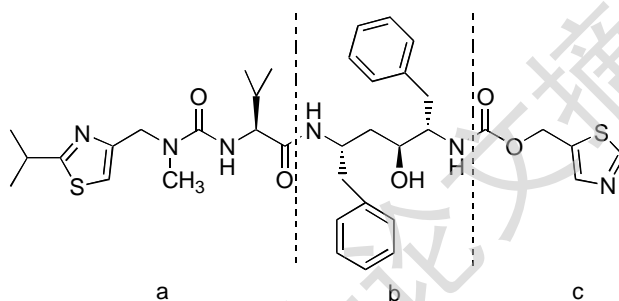
美国健康和民政部推荐的高效抗逆转录病毒疗法 (HAART) 的用药方案包括两种核苷类逆转录酶抑制和一种蛋白酶抑制剂或利托那韦-沙奎那韦两种蛋白酶抑制剂并用, 而不推荐无蛋白酶抑制剂的其它疗法。所以蛋白酶抑制剂是当今治疗艾滋病的必备药物, 其中利托那韦是最有效的一种蛋白酶抑制剂。

利托那韦具有比其它蛋白酶抑制剂更高的生物利用度, 约 75%。其它已有报道生物利用度的蛋白酶抑制剂中, 印地那韦的生物利用度为 65%, 而沙奎那韦生物利用度仅为 4%。这就使利托那韦服用剂量相对要小, 服药的间隔时间长。

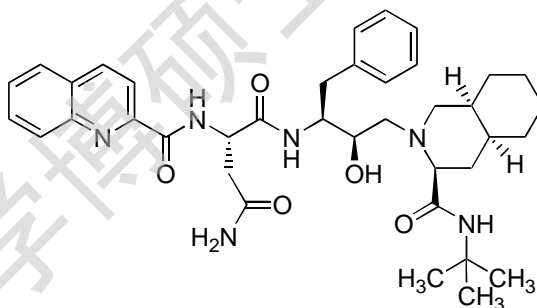
美国健康和民政部推荐的高效抗逆转录病毒疗法的用药方案中最优先的 5 种配方中有 2 种方案使用到利托那韦。另外, 当治疗中出现毒性或不能耐受以及产生抗药性等情况时, 需要调整或改变原来方案, 即实施挽救疗法。美国健康民政部推荐的挽救疗法方案中, 如果含任何一种蛋白酶抑制剂的配方不适宜时, 均可以用利托那韦代替其中的蛋白酶抑制剂。即使当含利托那韦的配方疗效降低时, 仍可以保留利托那韦, 即采用利托那韦 + 沙奎那韦代替单一的利托那韦作为新的治疗方案。

可见, 利托那韦是一种疗效高、可替代性强的治疗艾滋病蛋白酶抑制剂。此外, 最新上市的治疗艾滋病的酶抑制剂 Kaletra 是由利托那韦和 Lopinivir 以 1 : 1 配合而成, 也说明了利托那韦疗效的确切性和有效性, 从中也反映出利托那韦存在着良好的市场前景。

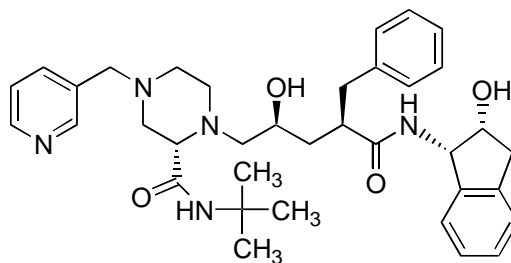
从其结构而言，利托那韦是带有环状结构的肽类化合物 **10**，基本结构可以分为 3 个结构片段，包括中间片段(2*S*,3*S*, 5*S*)-2,5-二氨基-3-羟基-1,6-二苯基己烷，两个端基片段 N-((N-甲基 - N - ((2-异丙基 - 4-噻唑) 甲基) 氨基)羰基) - L - 缬氨酸和碳酸 - 5 - 噻唑甲基酯，其中中间部分的结构片段 b 为其关键的手性部分 (图 1.3)。



利托那韦, 10



沙奎那韦, 11



印地那韦, 12

图 1.3

第二章 文献回顾

第一节 司它夫定的合成

司它夫定的结构为 2',3' - 脱氢 - 3' - 脱氧胸苷，简称 d4T (2',3' - didehydro - 3' - deoxythymidine)。司它夫定的合成方法可以分为两类，一类是非核苷路线，以非核苷前体为起始原料；另一类核苷路线，以核苷类化合物为起始原料，经脱氧制得司它夫定。

非核苷路线如图 2.2 所示，通过非核苷前体 **13** 与活性胸腺嘧啶偶合生成核苷类衍生物 **14** 来实现² (图 2.1)。

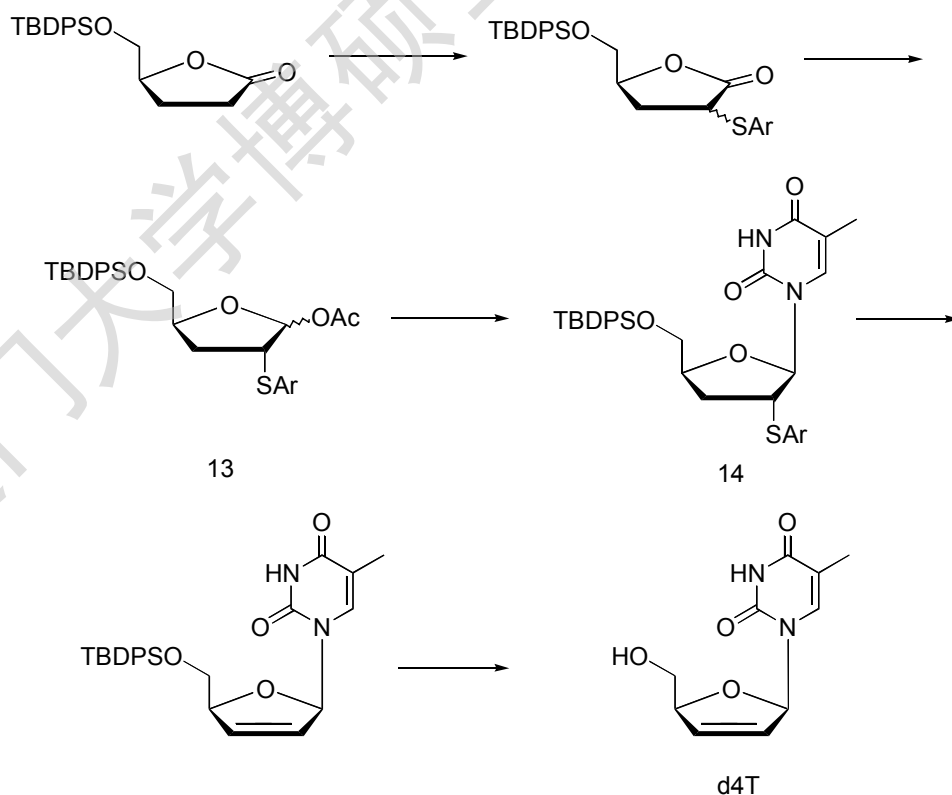


图 2.1

非核苷路线不仅合成路线长，而且路线涉及到手性碳的生成，光活性纯的化合物制备较繁琐。

核苷路线分为两种方法，从 β -胸苷 **15** 出发合成司它夫定是一种较为便捷的合成途径，已有相关报道³(图 2.2)。虽然 β -胸苷合成路线短，但 β -胸苷价格高，限制了其生产应用。

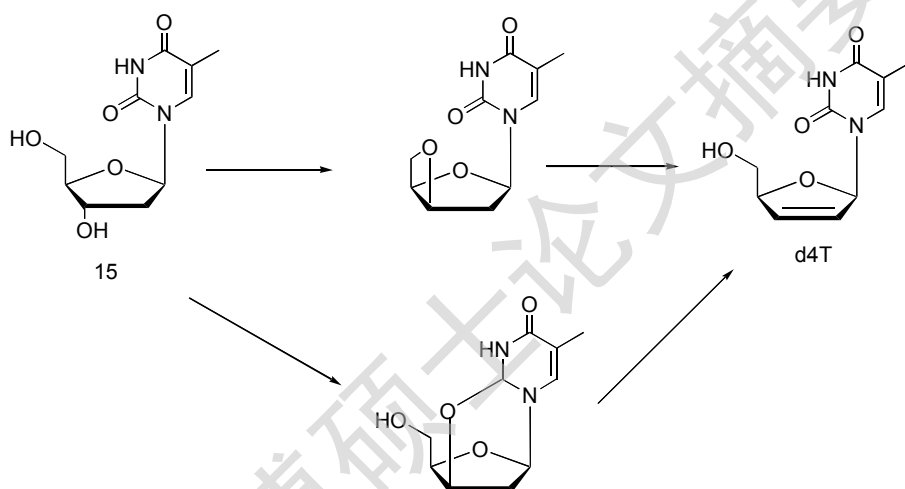


图 2.2

另一种方法是由 5-甲基尿苷 (**16**) 的双脱氧得到司它夫定(图 2.3)。5-甲基尿苷成本大大低于 β -胸苷，所用的其它试剂易于获得，合成步骤差别不大，在现有方法中最具有应用价值。

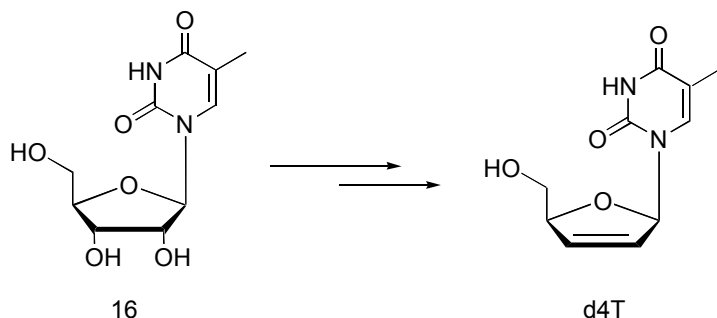


图 2.3

上述两种核苷路线制备司它夫定的方法都涉及到 2',3' 位的脱氧, 故我们首先回顾核苷化合物中已经建立的脱氧方法。

1、核苷与乙酰异丁酰溴反应 (Mattoks Reaction)

Mattoks Reaction⁴ (1,2 - 二醇 **17** 与 - 乙酰异丁酰溴 **18** 的反应生成溴乙酸酯化合物 **19**, 图 2.4) 被 Moffatt 及其合作者⁵ 研究后成功应用于核苷化合物^{5,6} 的脱氧。

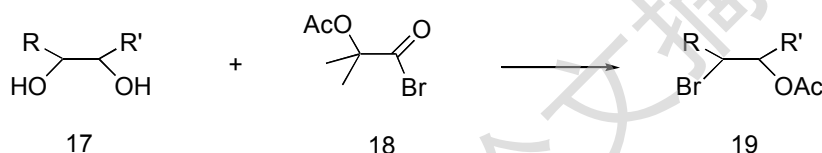


图 2.4

溴乙酸酯 **19** 经还原消除生成 2', 3' 位不饱和的 2', 3' - 脱氧核苷。还原方法有铬离子配合物还原⁷, 电化学还原⁸, 锌/乙酸还原⁹ 和锌/铜还原¹⁰。锌/铜还原应用多变, 已经应用于 ddA, ddC, ddI 的合成。不饱和核苷可以通过钨碳¹⁰ 或兰尼镍¹¹ 催化氢化转化为 2', 3' - 脱氧核苷。由于单脱氧核苷的生成, 由溴乙酸酯直接催化氢化转化为 2', 3' - 脱氧核苷的效果很不理想^{6b}。最近利用乙腈溶剂, 乙酸钠-碳酸钠混合物作为碱直接氢化还原的效果得到了一定改善¹⁰。

利用乙酰溴的 Mattoks 反应成功应用于 d4T 的合成¹³ (图 2.5)。

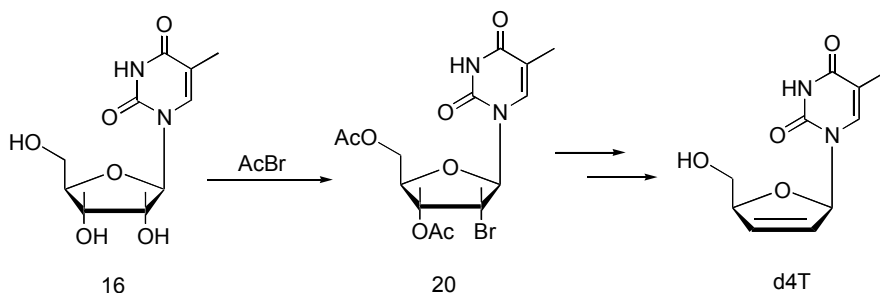
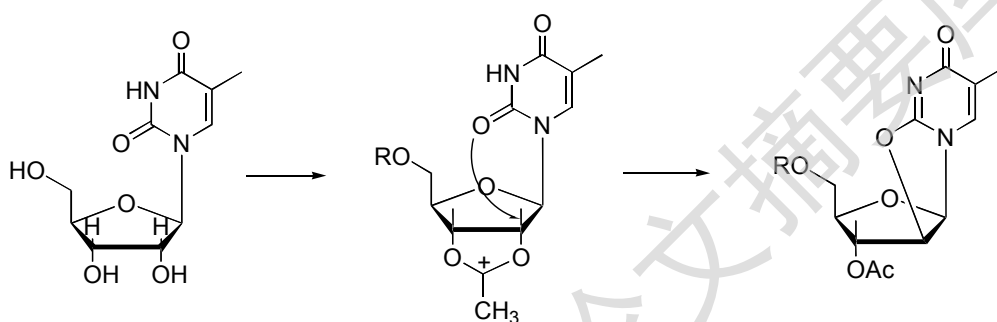


图 2.5

由于嘧啶环中 2-氧的邻位协助作用 (图 2.6), 5-甲基尿苷 (16) 的 Mattocks 反应即具有区域专一性, 又有立体专一性, 生成顺 - 2' - 溴 - 3' - 乙酰核苷 (20, 图 2.5)。而嘌呤碱核苷的相似反应则生成顺式溴乙酸酯的混合物, 没有区域选择性。



16

图 2.6

溴乙酸酯的锌还原消除生成 d4T 存在一些问题, 收率低, 产生大量的胸腺嘧啶副产品, 而且胸腺嘧啶难以从 d4T 中分离干净。Bang-Chi Chen 等人¹⁴改进了该方法, 利用邻溴磺酸酯的锌/乙酸还原消除合成 d4T, 该方法收率高, 产品易纯化, 具有应用价值。

2、核苷的环状硫代碳酸酯与 $P(OR)_3$ 反应 (Corey-Winter Reaction)

Corey-Winter 反应¹⁵是利用核苷的亚磷酸三甲酯作为原料合成脱氧核苷的反应, 利用该反应合成 ddU (6, B = Uracil) 很不理想, 原因在于会发生碱基的 N - 甲基化副反应。将氧气从反应体系中除去避免了这个问题, 从环状硫代碳酸酯 21 高收率的合成了 D4U (22)。亚磷酸三乙酯或 1, 3 - 二甲基 - 2 - 苯基 1, 3, 2 - 二氮磷脂啉 (diazophospholidine)¹⁶ 的使用也避免了这个问题, 而且后者还可使反应在较低的温度下进行¹⁶。这一方法已应用于 ddT (6, B = thymine)、ddG (6, B = Guanine) 和 ddA (6, B = Adenine) 的合成¹⁷ (图 2.7)。

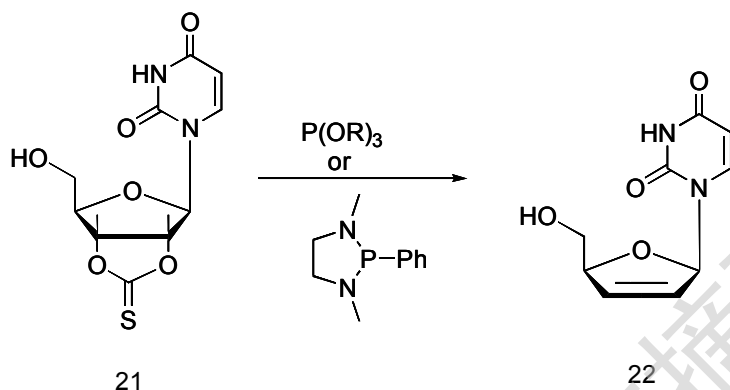


图 2.7

3.核苷环状原甲酸酯的反应 (Eastwood Olefination)

五元环原甲酸酯的酸催化成烯，这是最初的 Eastwood 成烯反应¹⁸。将其应用于 ddU (6, B = Uracil) 时无法得到期望的不饱和核苷。然而，经过 Ando 的改进¹⁹，用醋酐作为溶剂成功地将环状原甲酸酯 23 转化为 ddU (图 2.8)。由于糖苷键的断裂，无法将这种方法应用在 ddC (4), ddA (6, B = Adenine)。有文献报道²⁰，用水合氧化锆催化剂，三丁胺作稳定剂成功的合成了 d4T 和 d4A 的三苯基衍生物。

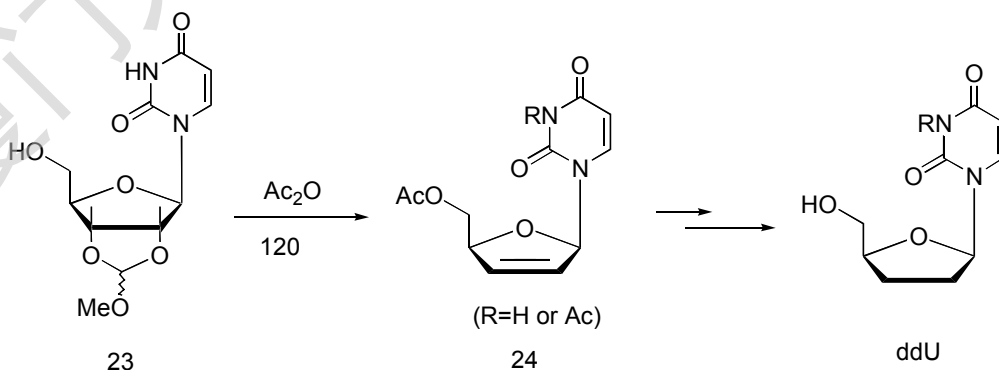


图 2.8

4. 自由基反应 (Barton Deoxygenation)

由 2' - 脱氧核苷通过 Barton 脱氧法脱去 3'-羟基容易实现, 虽然起始原料的应用有诸多限制, 但仍是一种合成 2',3' - 脱氧核苷的快速途径²¹。Barton 法分为两种, 第一种是用环型硫代碳酸酯 **25** 与 Bu_3SnH 反应生成单脱氧的混合物 **26** 和 **27**, 混合物再脱氧得 2',3' - 脱氧核苷 **6**²² (图 2.9)。

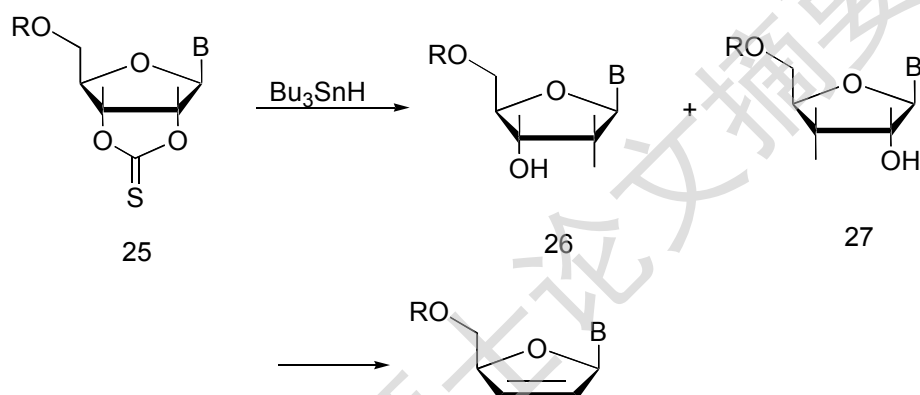


图 2.9

第二种方法更加灵活多变, 将核苷的双黄原酸酯 **28** 与 Bu_3SnH 反应高收率地得到 2',3' - 不饱和核苷¹⁷ (图 2.10)。2',3' - 二氯核苷和 2' - 氯核苷或 2' (3') - 溴 - 3' (2') - 苯氧基硫代碳酸酯核苷²³ 的 Barton 脱氧也有报道。虽然 Barton 脱氧因方便而广泛采用, 但同样有一些问题。 Bu_3SnH 成本高, 且产生的锡化物会影响最终产品纯化, 必须采取额外措施来防止锡对最终产品的污染。

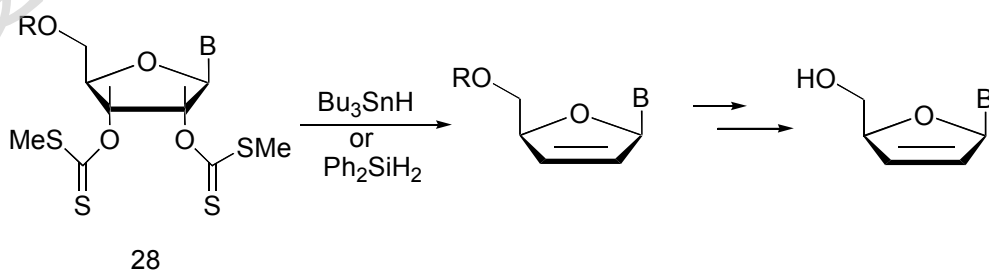


图 2.10

5. 盖瑞格 - 萨缪尔森反应 (Garegg-Samuelsson Reaction)

1979 年, Garegg 和 Samuelsson²⁴ 首次报道了邻二烯醇消除成烯的反应(图 2.11), 与以前报道的方法相比, 不仅条件温和, 一步完成, 并且顺式和反式均可以顺利消除。

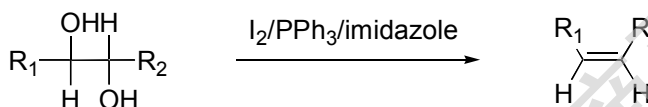


图 2.11

Luzzic 等人²⁵ 将这个方法运用到嘧啶碱核苷的脱氧反应中获得成功(图 2.12), 但遗憾的是, 在进行脱氧成烯前, 核苷的 5 - 位羟基和碱基都需要预先保护, 限制了该方法的应用。

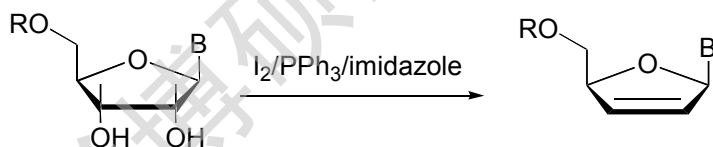


图 2.12

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库